

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 15/2020. V2

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020<sup>1</sup>

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que se asocia a largo plazo a diversas complicaciones multiorgánicas, tanto micro como macrovasculares, y cuya prevalencia va en aumento en las últimas décadas. Recientemente, el estudio Di@bet.es realizado en población española mayor de edad, estimó una prevalencia global en torno a un 13,8 % (1), siendo más frecuente la DM tipo 2 (DM2) (90% de los casos) (2).

El retraso en el diagnóstico, así como un control metabólico deficitario, se asocia a un aumento de las complicaciones crónicas, siendo además una de las principales causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales, asociándose además a una pérdida de calidad de vida y un aumento de la mortalidad prematura. El tratamiento precoz y multifactorial de la hiperglucemia y del riesgo cardiovascular, retrasa la aparición de complicaciones crónicas y mejora la calidad y esperanza de vida en los pacientes con DM (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar e incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo (4-7).

En el manejo de la DM2, si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico<sup>2</sup>, se debe plantear tratamiento farmacológico.

El primer escalón farmacoterapéutico consiste en el inicio de metformina (MET), asociado a modificaciones del estilo de vida, pérdida ponderal de un 5-10% del peso y a la práctica regular de ejercicio físico. Cuando estas medidas no son suficientes para lograr un control adecuado, tras revisar la adherencia al tratamiento, el siguiente paso será añadir otro agente hipoglucemiante (6-10).

No existe evidencia firme de que la biterapia MET+sulfonilurea (SU) presente un balance beneficio-riesgo diferente al de MET en combinación con otros antidiabéticos, con la excepción de la hipoglucemia, que es más frecuente con SU (11,12). Clásicamente, la combinación MET+SU es la opción preferente, en pacientes sin otros condicionantes clínicos, en función de criterios de eficiencia. Entre las SU, el uso de gliclizida u otras SU de última generación suele ser preferible ya que presentan un riesgo de hipoglucemia menor que las más antiguas (por ejemplo, glibenclamida). Otras alternativas disponibles según las características de cada individuo son: glinidas (repaglinida), pioglitazona (PIO), inhibidores de la dipeptidil peptidasa (iDPP-4), inhibidores selectivos del transportador renal de glucosa (iSGLT-2) o análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)<sup>3</sup>.

En aquellos pacientes con DM2 en los que no se logra alcanzar el objetivo de control metabólico a pesar del tratamiento combinado con

doble o triple terapia farmacológica, o en aquellos con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes, se inicia terapia con insulina subcutánea (6-9).

En cualquier caso, en la actualidad, el tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores intrínsecos del paciente, como su edad y la expectativa de vida, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control metabólico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-7).

## DULAGLUTIDA (TRULICITY®)

Dulaglutida está indicado para el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio, en las siguientes situaciones:

- En monoterapia cuando la MET no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones.
- Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Trulicity® está disponible en jeringas precargadas con aguja retráctil de 0,75 mg y de 1,5 mg de administración subcutánea.

La posología recomendada es de 0,75 mg administrados una vez a la semana, en caso de tratamiento en monoterapia y de 1,5 mg una vez a la semana en caso de terapia combinada. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial. El uso de dulaglutida no requiere control glucémico, siendo éste necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina prandial, en el caso de terapia combinada.

No es necesario ajuste de dosis en función de la edad.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) <90 a ≥15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### Farmacología (13)

Dulaglutida es un GLP-1 pero en contraposición al GLP-1 natural, tiene una vida media más prolongada (4-7 días), al no ser degradada por la acción de la DPP4. Además, su tamaño molecular elevado retrasa su aclaramiento renal. Todo ello permite administrarlo una vez a la semana. Debido a su estructura molecular tiene un bajo potencial inmunogénico.

Dulaglutida actúa, como el resto de análogos de GLP-1, estimulando la liberación de insulina en el páncreas, suprime la secreción de glucagón provocando disminución en la producción de glucosa y enlentece el vaciado gástrico.

Tras la administración subcutánea de dosis múltiples de 1,5 mg de dulaglutida en pacientes con DM2, se alcanzó C<sub>max</sub> de 114 ng/ml en 48 horas y AUC fue de 14.000 ng/h/ml. El estado estacionario se alcanzó en 2-4 semanas tras la administración semanal de 1,5 mg. La biodisponibilidad de dulaglutida tras la administración subcutánea de dosis única de 0,75 mg y 1,5 mg fue de 47% y 65%, respectivamente.

El volumen de distribución una vez alcanzado el estado estacionario y tras la administración subcutánea de 0,75 mg y 1,5 mg fue de 19,2 l y 17,4 l.

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la actualización fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020

<sup>2</sup> Objetivos de HbA1c: Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad: <6,5%. Pacientes <70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: <6,5-7,5%; >70 años,

con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: <7,5-8,5% (5,8,9).

<sup>3</sup> En la actualidad, los análogos de GLP-1 han sido financiados únicamente en combinación con otros antidiabéticos, en pacientes no controlados con otras alternativas y con un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>

## Eficacia (13,14)

En la autorización inicial de este medicamento, la eficacia y seguridad de dulaglutida fue evaluada en 6 ensayos clínicos (EC). Los resultados del EC en fase 2/3, (GBCF) en su fase inicial se utilizaron para estimar la dosis óptima de dulaglutida, estimando como dosis óptima 1,5 mg semanal y 0,75 mg semanal como dosis alternativa en caso de aparición de efectos adversos con la primera. Estas dosis fueron las utilizadas en los EC en fase III.

En los 6 EC en fase III que incluyeron un total de 5.171 pacientes, el objetivo fue establecer la eficacia y seguridad de dulaglutida en pacientes con DMT2 en monoterapia (GBDC ó AWARD-3 vs MET) y en doble o triple terapia combinada (GBCF ó AWARD-5 vs sitagliptina; GBDA ó AWARD-1 vs placebo y exenatide; GBDB ó AWARD 2 vs insulina glargina) y en combinación con insulina lispro prandial (GBDD ó AWARD-4 vs insulina glargina). Se diseñaron para establecer la superioridad frente a placebo y la no inferioridad frente a comparadores activos (con un margen de no-inferioridad de 0,4% excepto en el estudio GBCF o AWARD-5 en el que fue de 0,25%). La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron también evaluadas en el ensayo GBDE o AWARD-6 de 26 semanas de duración controlado con tratamiento activo (liraglutida 1,8 mg una vez al día), ambos en combinación con MET.

La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (69,1%) siendo aproximadamente un 51% varones. La edad media global fue de 55,9 años con un 18,5%  $\geq$  65 años de edad y un 1,9%  $\geq$  75 años. La media de HbA1c al inicio del estudio fue de 8,1% (DS 1,1%) con una media de IMC de 32,3 kg/m<sup>2</sup> (DS 5,2 kg/m<sup>2</sup>).

La mayoría de los EC excluyen, entre otros, pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia cardiaca avanzada, historia de pancreatitis o eventos cardiovasculares recientes.

### Diseño de los EC pivotaes

La variable principal de eficacia fue el cambio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en relación al valor basal. La evaluación de la variable principal se hizo en la semana 26 o semana 52.

**Tabla 1: Resumen de las características generales de los EC pivotaes**

EC	Terapia previa	Control con placebo 26 semanas	Comparador activo (dosis)	Duración total tratamiento (Tiempo hasta variable principal)
GBDC (AWARD-3)	N/A		MET (1.500-2.000 mg/día)	52 (26) semanas
GBCF (AWARD-5)	MET	Si	Sitagliptina (100 mg/día)	104 (52) semanas
GBDE (AWARD-6)	MET		Liraglutida 1,8 mg/día	32 (26) semanas
GBDA (AWARD-1)	MET + TZD	Si	Exenatide (10 µg/12h)	52 (26) semanas
GBDB (AWARD-2)	MET + SU		Insulina Glargina a	78 (52) semanas
GBDD (AWARD-4)	Insulina Lispro ± MET		Insulina Glargina a	52 (26) semanas

MET=metformina; SU= sulfonilurea; TZD = tiazolidindiona; N/A = no aplica; a Dosis de Insulina glargina ajustada para niveles de glucemia en ayunas <100 mg/dl (<5,6mmol/l).

Las variables secundarias incluyeron cambio en la glucosa plasmática en ayunas, % pacientes que alcanzaron HbA1c <7% ó  $\leq$ 6,5% y cambio en el peso corporal.

Los EC se desarrollaron en tres fases: primera fase de estabilización en la cual a todos los pacientes se les suspendió el tratamiento con ADO previo y se inició tratamiento con la medicación basal (generalmente MET); segunda fase en la que se aleatorizaron a recibir la medicación de estudio (26 a 52 semanas); tercera fase de

seguimiento, de duración variable. En la Tabla 1 se resumen las características generales de los EC pivotaes.

### Monoterapia (MET vs. dulaglutida)

Se llevó a cabo un estudio de no inferioridad que comparó dulaglutida (1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana) vs MET en monoterapia (1.500-2.000 mg/día). La variable principal se midió en la semana 26 (Tabla 2).

**Tabla 2. Resultados de eficacia de dulaglutida en monoterapia vs. MET (Estudio GBDC o AWARD-3)**

Variable principal	Monoterapia (26 semanas) n= 807 <sup>a</sup>		
	Dulaglutida		MET (n=268)
	1,5 mg (n=269)	0,75 mg (n=270)	
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor Basal (media)	7,63	7,58	7,60
Variación respecto al valor basal	-0,78	-0,71	-0,56
Diferencia respecto a MET (95% IC)	-0,22 (-0,36; -0,08) <sup>b</sup>	-0,15 (-0,29; -0,01) <sup>c</sup>	N/Pd

<sup>a</sup> Población por intención de tratar. <sup>b</sup> p<0,001 para no inferioridad y p=0,002 para superioridad vs. MET. <sup>c</sup> p<0,001 para no inferioridad y p=0,02 para superioridad vs. MET. <sup>d</sup> No procede.

El estudio GBDC o AWARD-3 (15), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, incluyó pacientes diabéticos de corta evolución que no estaban adecuadamente controlados con dieta y ejercicio o un ADO (excepto tiazolidindionas) a dosis inferiores a las máximas recomendadas (HbA1c entre 6,5-9,5%) y un IMC entre 23-45 kg/m<sup>2</sup>. Tras un periodo de estabilización del tratamiento de 2 semanas, los pacientes se aleatorizaron a recibir dulaglutida (1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana) o MET en monoterapia, durante 52 semanas.

Dulaglutida demostró la no inferioridad y además fue estadísticamente superior a MET tanto en la dosis de 1,5 mg como en la dosis de 0,75 mg.

### Terapia combinada

- *Doble terapia en asociación con MET (MET + dulaglutida vs. MET + sitagliptina)*

En el estudio GBCF o AWARD-5 (16), adaptativo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparado con sitagliptina de 104 semanas de duración se incluyeron pacientes en tratamiento con dieta y ejercicio o ADO con una HbA1c entre 7-9,5% y con IMC entre 25-40 kg/m<sup>2</sup>.

Previo a la aleatorización de los pacientes, todos tuvieron un periodo de estabilización del tratamiento de 11 semanas con MET, hasta alcanzar dosis máximas toleradas. A partir de aquí el estudio se dividió en dos fases: fase 1, en la que los pacientes se aleatorizaron a recibir durante 26 semanas y añadido a MET, sitagliptina (100 mg/día), dulaglutida (distintas dosis, para seleccionar en esta primera fase la dosis óptima de dulaglutida) o placebo. Finalizada esta fase se seleccionaron como óptimas las dosis de 0,75 y 1,5 mg/semanales de dulaglutida. Los pacientes no incluidos en la fase 1 en alguna de estas dosis discontinuaron el estudio. Sólo los pacientes incluidos en los brazos de tratamiento de 1,5 y 0,75 mg/semana continuaron el estudio. En la fase 2 se llevó a cabo un estudio de no inferioridad (margen de no inferioridad 0,25%) que comparó la doble terapia con dulaglutida (1,5 mg/semana) vs doble terapia con sitagliptina (100 mg/día), en la semana 52. También se llevó a cabo un estudio de superioridad de que comparó la doble terapia con dulaglutida (0,75 y 1,5 mg/semana) frente a la monoterapia con MET y placebo en la semana 26. La doble terapia incluyó tratamiento combinado con  $\geq$ 1.500 mg/día de MET (Tabla 3). Ambas dosis de dulaglutida demostraron la superioridad frente a sitagliptina.

**Tabla 3. Resultados de eficacia de dulaglutida +MET vs. sitagliptina+MET (Estudio GBCF AWARD-5)**

Doble terapia (52 semanas) n= 1.098 <sup>a</sup>				
Variable principal	Dulaglutida			Placebo (n=177)
	1,5 mg (n=304)	0,75 mg (n=302)	Sitagliptina 100 mg/día (n=315)	
<b>HbA1c (%)</b>				
Valor Basal (media)	8,12	8,19	8,09	8,10
Variación respecto al valor basal	-1,10	-0,87	-0,39	0,03
Diferencia respecto a sitagliptina (IC 95%)	-0,71 (-0,87; -0,55) <sup>b</sup>	-0,47 (-0,63; -0,31) <sup>b</sup>	N/P <sup>d</sup>	N/P <sup>d</sup>
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)	-1,26 (-1,42; -1,09) <sup>c</sup>	-1,05 (-1,21; -0,88) <sup>c</sup>	N/P <sup>d</sup>	N/P <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar. <sup>b</sup> p<0,001 para no-inferioridad sitagliptina. <sup>c</sup> p<0,001 para superioridad de dulaglutida vs placebo. <sup>d</sup> No procede

El porcentaje de pérdidas al año para dulaglutida y sitagliptina fue del 22 y 25% respectivamente.

- *Doble terapia en asociación con MET (MET + dulaglutida vs MET + liraglutida)*

En el estudio GBDE o AWARD-6 (14,17), multicéntrico, aleatorizado, abierto, se incluyeron pacientes diabéticos no adecuadamente controlados con dieta, ejercicio y con MET a dosis superiores a 1.500 mg/día (HbA1c entre 7 y 10%) y con un IMC menor de 45 kg/m<sup>2</sup>. El periodo de estabilización del tratamiento fue de 2 semanas, tras el cual se aleatorizaron los pacientes a recibir dulaglutida 1,5 mg/semana o liraglutida (0,6 mg/día la primera semana, 1,2 mg/día la segunda semana y 1,8 mg/día desde la tercera semana), durante 26 semanas.

Se llevó a cabo un estudio de no inferioridad que comparó dulaglutida (1,5 mg/semana) vs liraglutida (1,8 mg/día), en pacientes en tratamiento combinado con MET. La variable principal se midió en la semana 26 (Tabla 4). Dulaglutida 1,5 mg/semana demostró ser no inferior a liraglutida 1,8 mg/día.

**Tabla 4. Resultados de eficacia de dulaglutida + MET vs. liraglutida + MET (Estudio GBDE o AWARD-6)**

Doble terapia (26 semanas) n= 599 <sup>a</sup>		
Variable principal	Dulaglutida 1,5 mg/semana (n=299)	Liraglutida 1,8 mg/día (n=300)
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor Basal (media)	8,06	8,05
Variación respecto al valor basal	-1,47	-1,40
Diferencia respecto a liraglutida (95% IC)	-0,06 (-0,19; 0,07) <sup>b</sup>	N/P <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar. <sup>b</sup> p<0,001 para no inferioridad y p=0,17 para superioridad.

- *Triple terapia en asociación con MET y tiazolidindiona: (MET + PIO + Dulaglutida vs MET + PIO + EXE).*

En el estudio GBDA o AWARD-1 (18), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego vs placebo y abierto vs exenatide de 52 semanas de duración, se incluyeron pacientes con IMC entre 23-45 kg/m<sup>2</sup> y HbA1c entre 7-11% si estaban en tratamiento previo con un ADO o entre 7-10% si lo estaban con dos o más ADO. El periodo de estabilización fue de 12 semanas sólo con MET + pioglitazona (PIO) hasta alcanzar las dosis máximas toleradas. Los pacientes que tras este periodo presentaron HbA1c superior a 6,5% fueron aleatorizados a recibir dulaglutida (1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana), exenatide (10 mcg/día primeras 4 semanas y 20 mcg/día en adelante) o placebo, durante 26 semanas. Posteriormente el grupo que recibió placebo modificó el tratamiento a dulaglutida 1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana). Todos los grupos de tratamiento recibieron además dosis máximas toleradas de MET+PIO (Tabla 5).

El objetivo principal consistió en demostrar la superioridad de la triple terapia con dulaglutida frente a la terapia doble (grupo placebo), en la semana 26. El objetivo secundario fue demostrar la no inferioridad de dulaglutida 1,5 mg/semana vs exenatide diario en la semana 26 de tratamiento (margen de no inferioridad 0,4%). Ambas dosis de dulaglutida demostraron la superioridad frente a placebo y frente a exenatide cuando ambos se asociaron a MET+PIO (Tabla 5).

**Tabla 5. Resultados de eficacia de dulaglutida + MET + PIO vs. Placebo + MET + PIO o exenatide + MET + PIO (Estudio GBDA o AWARD-1)**

Doble terapia (26 semanas) n= 976 <sup>a</sup>				
Variable principal	Dulaglutida			Placebo (n=141)
	1,5 mg (n=279)	0,75 mg (n=280)	Exenatide 20 mcg/día (n=278)	
<b>HbA1c (%)</b>				
Valor Basal (media)	8,10	8,05	8,07	8,06
Variación respecto al valor basal	-1,51	-1,30	-0,99	-0,46
Diferencia respecto a exenatide (IC 95%)	-0,52 (-0,66; -0,39) <sup>b</sup>	-0,31 (-0,44; -0,18) <sup>b</sup>	N/P <sup>d</sup>	N/P <sup>d</sup>
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)	-1,05 (-1,22; -0,88) <sup>c</sup>	-0,84 (-1,01; -0,67) <sup>c</sup>	N/P <sup>d</sup>	N/P <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar. <sup>b</sup> p<0,001 para no-inferioridad de dulaglutida vs exenatide. <sup>c</sup> p<0,001 para superioridad de dulaglutida vs placebo. <sup>d</sup> No procede.

- *Triple terapia en asociación con MET y sulfonilurea: (MET + GLIM + dulaglutida vs MET+GLIM+ insulina glargina).*

El estudio GBDB o AWARD-2, multicéntrico, aleatorizado y abierto vs insulina glargina (GLAR) incluyó pacientes con IMC entre 23-45 kg/m<sup>2</sup> y HbA1c entre 7-11% si estaban en tratamiento previo con un ADO o entre 7-10% si estaban con dos o más ADO. El periodo de estabilización del tratamiento fue de 10 semanas sólo con MET+glimperida (GLIM) a dosis máximas toleradas, tras el cual los pacientes se aleatorizaron a recibir dulaglutida 1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana o GLAR, durante 72 semanas.

Se llevó a cabo un estudio de no inferioridad que comparó terapia triple con dulaglutida (1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana) vs terapia triple con GLAR (dosis ajustada para alcanzar una glucemia en ayunas de <100 mg/dl). La variable principal se midió en la semana 52. Dulaglutida 1,5 mg demostró la no-inferioridad y además fue superior a insulina glargina, mientras que la dosis de 0,75 mg demostró la no-inferioridad (Tabla 6).

**Tabla 6. Resultados eficacia dulaglutida + MET + GLIM vs. GLAR + MET + GLIM (Estudio GBDB ó AWARD-2). Doble terapia (52 semanas) n= 807**

Monoterapia (26 semanas) n= 807 <sup>a</sup>			
Variables	Dulaglutida		
	1,5 mg (n=273)	0,75 mg (n=272)	GLAR (n=262)
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor Basal (media)	8,18	8,13	8,10
Variación respecto al valor basal	-1,08	-0,76	-0,63
Diferencia respecto a insulina glargina (IC 95%)	-0,22 (-0,36; -0,08) <sup>b</sup>	-0,15 (-0,29; -0,01) <sup>c</sup>	N/P <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar. <sup>b</sup> p<0,001 para no-inferioridad y para superioridad de dulaglutida vs insulina glargina. <sup>c</sup> p<0,001 para no-inferioridad y p=0,05 para superioridad de dulaglutida vs. insulina glargina. <sup>d</sup> No procede.

- *Doble/triple terapia asociado a un iSGLT2 ± MET: (Dulaglutida + iSGLT2 ± MET vs. iSGLT2 ± MET)*

En el estudio AWARD-10 (19), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, se incluyeron pacientes adultos con IMC≤45 kg/m<sup>2</sup> y HbA1c entre 7 y 9,5%, que recibían dosis estables

de un iSGLT, con o sin MET. Dulaglutida en combinación con un iSGLT2 se comparó con placebo, con (96%) o sin MET (4%). Dulaglutida 1,5 mg o 0,75 mg en combinación con un iSGLT2 redujo de forma estadísticamente significativa la HbA1c comparado con placebo en combinación con un iSGLT2 a las 24 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c <7,0% y ≤6,5% a las 24 semanas también fue significativamente mayor con ambas dosis de dulaglutida comparado con placebo (tabla 7).

**Tabla 7. Resultados de eficacia de dulaglutida + iSGLT2± MET vs iSGLT2± MET**

Doble/triple terapia (24 semanas) n= 423			
Variables	Dulaglutida		Placebo (n=140)
	0,75 mg (n=141)	1,5 mg (n=142)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,05	8,04	8,05
Variación respecto al valor basal	-1,19 <sup>a</sup>	-1,33 <sup>a</sup>	-0,51

<sup>a</sup>p<0,001 para la superioridad de dulaglutida comparada con placebo, con el error tipo I global controlado

- *Doble/triple terapia asociado a insulina ± MET: (Dulaglutida + Insulina Lispro ± MET vs. Insulina Lispro + Insulina glargina ± MET)*

El estudio GBDD o AWARD-4, abierto vs insulina glargina (GLAR), que incluyó pacientes en tratamiento previo con insulina sola o en combinación con un ADO, con una HbA1c entre 7 y 11%. El periodo de estabilización del tratamiento fue de 10 semanas con insulina lispro prandial con o sin MET. Tras este periodo los pacientes se aleatorizaron a recibir dulaglutida 1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana o GLAR, durante 52 semanas.

Se llevó a cabo un estudio de no inferioridad (margen de no inferioridad de 0,4%) que comparó dulaglutida (1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana) vs GLAR, en pacientes en tratamiento con insulina lispro prandial con o sin MET.

La variable principal se midió en la semana 26. Ambas dosis de dulaglutida demostraron la superioridad estadística vs. insulina glargina (Tabla 8).

**Tabla 8. Resultados eficacia dulaglutida + insulina lispro prandial ± MET vs GLAR + insulina lispro prandial ± MET (Estudio GBDD o AWARD-4)**

Doble terapia (26 semanas) n= 884			
Variables	Dulaglutida		GLAR (n=296)
	1,5 mg (n=295)	0,75 mg (n=293)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,46	8,40	8,53
Variación respecto al valor basal	-1,64	-1,59	-1,41
Diferencia respecto a insulina glargina (IC 95%)	-0,22 (-0,38; -0,07) <sup>b</sup>	-0,17 (-0,33; -0,02) <sup>c</sup>	N/P <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar. <sup>b</sup> p<0,001 para no-inferioridad y p= 0,005 para superioridad de dulaglutida vs insulina glargina. <sup>c</sup> p<0,001 para no-inferioridad y p= 0,015 para superioridad de dulaglutida vs insulina glargina. <sup>d</sup> No procede.

- *Doble/triple terapia asociado a insulina ± MET: (Dulaglutida + Insulina Glargina ± MET vs. Insulina glargina ± MET)*

El estudio GBDD o AWARD-9 (13), aleatorizado, doble ciego vs placebo incluyó 300 pacientes con HbA1c entre 7 y 10,5% que se aleatorizaron 1:1 a recibir dulaglutida 1,5 mg/semana o placebo, ambos en combinación con GLAR, con (88%) o sin MET (12%), durante 28 semanas, incluyendo 4 semanas de estabilización. La dosis de GLAR se optimizó para conseguir una glucosa plasmática en ayunas <5,6 mmol/l. Las dosis iniciales de GLAR al inicio fueron 37

U/día y 41 U/día en los pacientes que recibieron placebo y dulaglutida 1,5 mg, respectivamente. Las dosis iniciales de GLAR en pacientes con HbA1c<8% se redujeron un 20%. Al final del periodo de tratamiento de 28 semanas, la dosis fue de 65 U/día y 51 U/día, en pacientes que recibieron placebo y dulaglutida 1,5 mg, respectivamente,

El objetivo principal consistió en demostrar la superioridad de la dulaglutida vs placebo en reducir la HbA1c en la semana 28, demostrándose superioridad (tabla 9).

**Tabla 9. Resultados de eficacia de dulaglutida+iGLA+/-MET vs. iGLAR+/-MET (Estudio GBDD o AWARD-9)**

Doble terapia (28 semanas) n= 300		
Variables	Dulaglutida 1,5 mg + iGLAR (n=150)	Placebo + iGLAR (n=150)
	HbA1c (%)	
-Valor Basal (media)	8,41	8,32
-Variación respecto al valor basal	-1,44 <sup>a</sup>	-0,67

<sup>a</sup>p<0,001 para la superioridad de dulaglutida sobre placebo, error tipo I global controlado

<sup>b</sup>p<0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

#### Eficacia en poblaciones especiales

##### *Pacientes edad avanzada*

Los EC pivotaes (GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, GBDD), incluyeron un total de 847 pacientes (18,5%) de edad superior a 65 años y 86 pacientes de edad superior a 75 años (1,9%). Los resultados de los EC no muestran los resultados de eficacia de forma estratificada para este subgrupo de pacientes. La edad no afectó de forma clínicamente relevante a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dulaglutida. No es necesario ajuste de dosis en función de la edad.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

En los EC pivotaes se excluyeron a pacientes con insuficiencia renal avanzada.

- *Doble terapia asociado a insulina: (Dulaglutida + Insulina Lispro vs. Insulina glargina ± Insulina Lispro)*

El estudio GBDD o AWARD-7 (13), de 52 semanas de duración, comparó dulaglutida 1,5 mg y 0,75 mg con GLAR ajustada, ambas en combinación con insulina lispro prandial, en pacientes con HbA1c entre 7,5 y 10,5% e insuficiencia renal crónica de moderada a grave (TFGe CKD-EPI entre 15 y 60 ml/min). Los pacientes estaban siendo tratados con insulina o insulina junto con un antidiabético y con dosis máximas toleradas de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de receptor de angiotensina.

Se incluyeron 577 pacientes, que se aleatorizaron 1:1:1 a dulaglutida 1,5 mg semanal, dulaglutida 0,75 mg semanal o GLAR diaria, todos en combinación con insulina lispro, durante 52 semanas.

El objetivo primario fue demostrar la no-inferioridad (margen 0,4%) para la variable HbA1c a las 26 semanas. Ambas dosis de dulaglutida fueron no inferiores a GLAR en la reducción de HbA1c a las 26 semanas, y este efecto se mantuvo hasta la semana 52 (tabla 10).



**Tabla 10. Resultados de eficacia de dulaglutida+insulina lispro vs. Insulina glargina + Insulina lispro (estudio GBDX o AWARD-7).**

26 semanas n= 576			
Variables	Dulaglutida 1,5 mg semanal (n=192)	Dulaglutida 0,75 mg semanal (n=190)	Insulina Glargina <sup>a</sup> diaria (n=194)
HbA1c (%)			
-Valor Basal (media)	8,60	8,58	8,56
-Variación respecto al valor basal	-1,19 <sup>a</sup>	-1,12 <sup>a</sup>	-1,13
52 semanas n= 576			
HbA1c (%)			
-Valor Basal (media)	8,60	8,58	8,56
-Variación respecto al valor basal	-1,10 <sup>a</sup>	-1,10 <sup>a</sup>	-1,00

<sup>a</sup>valor de p de una cola <0,025 para la no inferioridad de dulaglutida comparada con insulina glargina

<sup>b</sup>p<0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con el de insulina glargina

<sup>c</sup>Las dosis de insulina glargina se ajustaron utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas ≤8,3 mmol/l

### Otros efectos

#### Efecto sobre el peso

En los cinco EC en fase III, dulaglutida 1,5 mg/semanal se asoció a una reducción del peso corporal en relación al dato basal, incluyendo el EC de mayor duración (GBCF, 104 semanas), mientras que dulaglutida 0,75 mg/semana mostró reducción en el peso corporal en relación al dato basal en 3 EC. Debido a la variabilidad en la terapia antidiabética concomitante utilizada, la reducción en el peso para la dosis de 1,5 mg/semana en relación al dato basal fue variable entre los distintos EC: de -0,35 Kg (GBDD 52 semanas) a -2,88 Kg (GBCF, 104 semanas). La reducción de peso para la dosis de 0,75 mg/semana en 3 de los 5 los EC en los que hubo reducción de peso fue de -1,07 Kg (GDGF, 52 semanas) a -2,77 Kg (GBDB, 52 semanas).

### Seguridad (13,14)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron datos de los ensayos clínicos de fase II y III incluyendo un total de 6.005 pacientes, de los cuales 4.006 recibieron al menos una dosis de dulaglutida.

Los efectos adversos (EA) más frecuentes de dulaglutida frente a todos los comparadores con una frecuencia ≥ 5% de los pacientes fueron gastrointestinales, siendo los más frecuentes náuseas (17,2%) y diarrea (12,5%); vómitos (9,2%), nasofaringitis (8,8%) y cefalea (7,3%).

En estudios de 26 semanas de duración la incidencia de interrupción del tratamiento por EA fue para dulaglutida 0,75 mg, 1,5 mg y placebo de 2,6%, 6,1% y 3,7%, respectivamente. Cuando el seguimiento se realizó hasta la semana 104, la incidencia de interrupción del tratamiento por EA para dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fue de 5,1% y 8,4%, respectivamente. Las causas más frecuentes de interrupción del tratamiento fueron, respectivamente, las náuseas (1,0% y 1,9%), diarrea (0,5% y 0,6%) y vómitos (0,4% y 0,6%), y fueron la mayoría notificadas hasta las semanas 4 y 6 de tratamiento.

#### Efectos de dulaglutida en eventos cardiovasculares

En los ensayos fase II y III se observaron aumentos de la frecuencia cardíaca (de 2 a 3 lpm), así como una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% para dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente. Asimismo, se observaron incrementos en el intervalo PR en 2-3 milisegundos con una incidencia de bloqueo AV de primer grado de 1,5% y 2,4% para la dosis de 0,75 mg y de 1,5 mg, respectivamente. En la autorización inicial se realizó también un meta-análisis de seguridad cardiovascular incluyendo los 9 estudios fase II y fase III, controlados con distintos comparadores. La razón de riesgos estimada para la variable primaria de eficacia compuesta

(MACE: muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal e ingresos hospitalarios por angina inestable). Este meta-análisis no encontró evidencias de que dulaglutida se asocie con un aumento del riesgo cardiovascular para la variable MACE. El hazard ratio (HR) para dulaglutida frente a los comparadores para MACE+ fue 0,57 (IC ajustado al 98% 0,30-1,10, p=0,046).

Se dispone de un ensayo clínico de eventos cardiovasculares de dulaglutida (estudio REWIND) (20, 21). Se trata de un estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego diseñado para excluir un mayor riesgo de eventos CV de dulaglutida (1,5 mg/semanal) frente a placebo en pacientes con DM2 de nuevo o diagnóstico previo y que recibían o no tratamiento antidiabético. Se incluyeron un total de 9.901 pacientes con diferentes grados de riesgo cardiovascular (62,8% sin enfermedad CV establecida, 31,5% con enfermedad CV establecida y 5,7% se desconocía si tenían enfermedad CV establecida) y con una media de HbA1c basal de 7,3%. La media de seguimiento fue de 5,4 años.

La variable principal del estudio era una variable compuesta (MACE-3: muerte por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal).

Dicho estudio demostró la superioridad de dulaglutida frente a placebo en reducir la ocurrencia de eventos MACE (variable principal), con un HR=0,88 (IC95% 0,79-0,99); p=0,026], debido al beneficio obtenido en los ictus no mortales El resultado de los componentes MACE por separado fue: ictus no mortal HR=0,76 (IC95% 0,61-0,95)]; muerte cardiovascular HR=0,91 (IC95% 0,78-1,06); infarto no mortal [HR=0,96 (IC95% 0,79-1,16).

Los resultados de seguridad cardiovascular por subgrupos fueron consistentes con los resultados MACE globales, no encontrándose diferencias en los subgrupos edad, valor basal HbA1c, duración de la diabetes, función renal o evento cardiovascular previo.

#### Eventos adversos de especial interés

##### Gastrointestinales

Fueron por lo general moderadas en cuanto a gravedad y transitorias. Fueron notificados durante las dos primeras semanas de tratamiento y se fueron reduciendo tras cuarta semana, a partir de la cual permanecieron estables. Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en aquellos pacientes que recibieron dosis de 1,5 mg que en los que recibieron 0,75 mg (náuseas 21,2% y 12,9%, diarrea 13,7% y 10,7% y vómitos 11,5% y 6,9% respectivamente).

##### Pancreatitis aguda

La incidencia en EC en fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparado con 0,14% en grupo placebo y 0,19% para los comparadores en monoterapia o asociados a otros antidiabéticos.

El uso de dulaglutida se asoció con un incremento promedio, en relación a niveles basales de enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa) del 11% y 21%. En ausencia de otros síntomas de pancreatitis aguda estos incrementos no fueron predictivos de pancreatitis aguda.

##### Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia grave (glucemias capilares ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) que requirieron ayuda de terceras personas para superarlas) fue superior cuando dulaglutida 0,75 mg o 1,5 mg se asoció a insulina prandial (2,4% y 3,4%, respectivamente, representando 0,05 y 0,06 episodios/paciente/año), que cuando se asoció a SU+MET (0% y 0,7%, respectivamente, representando 0 y 0,01 episodios/paciente/año). Cuando se administró en monoterapia o asociada a MET o asociada a MET+PIO, no se reportó ningún caso de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática también fue superior cuando dulaglutida 0,75 mg o 1,5 mg se asoció a insulina prandial

(85,3% y 80%, respectivamente, representando 35,7 y 31,1 episodios/paciente/año), que cuando se asoció a SU+MET (39,0% y 40,3%, respectivamente, representando 1,67 y 1,67 episodios/paciente/año). Cuando dulaglutida se utilizó en monoterapia o en combinación con MET o MET+PIO la incidencia de hipoglucemia sintomática fue de 5,9 a 10,9% (0,14-0,62 episodios/paciente/año).

#### *Inmunogenicidad*

En los EC se notificó una incidencia del 1,6 % de desarrollo de anticuerpos anti dulaglutida. En los estudios en fase III, el título de dichos anticuerpos fue bajo. Los datos revelaron que no existió relación clara entre los anticuerpos anti-dulaglutida y los cambios en los niveles de HbA1c.

#### *Reacciones en el lugar de inyección*

Se notificaron un mayor número de eventos en el grupo de dulaglutida (38; 1,7%) en comparación con placebo (6; 0,9%) si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

#### *Hipersensibilidad*

En los EC en fase II y III fueron notificados casos de urticaria, edema y eritema en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Ninguno de estos pacientes desarrolló anticuerpos anti-dulaglutida.

#### *Infecciones*

El número total de infecciones fue bajo, pero ocurrió con más frecuencia en los pacientes que recibieron dulaglutida que en los que recibieron comparador, incluyendo neumonía e infección del tracto urinario. Un mayor número de pacientes que recibió dulaglutida sufrió otros tipos de infecciones (dermatitis y absceso subcutáneo) que los que recibieron comparador.

A pesar de ello la incidencia total de infecciones fue similar en ambos grupos. Por lo tanto, los datos existentes no indican que dulaglutida se asocie con un aumento de la incidencia de infecciones.

#### *Neoplasias*

Se encontraron 15 pacientes con bocio (2 pacientes recibieron placebo, 1 GLAR, 1 sitagliptina, 2 exenatida, 4 dulaglutida 0,75 mg y 5 dulaglutida 1,5 mg); 15 pacientes con neoplasia de tiroides (3 pacientes recibieron GLAR, 1 sitagliptina, 1 exenatida, 5 dulaglutida 0,75 mg y 4 dulaglutida 1,5 mg y 1 dulaglutida >1,5 mg). De los 15 pacientes con neoplasia de tiroides 3 fueron diagnosticados de carcinoma de tiroides (1 carcinoma medular de tiroides que recibió dulaglutida 2 mg que se determinó como pre-existente al inicio del tratamiento; 2 carcinomas papilares de tiroides que recibieron 1,5 mg de dulaglutida).

El cáncer de tiroides se ha considerado como un riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos y al igual que otras alternativas de su grupo se deberán presentar datos post-autorización a este respecto.

Dulaglutida no asoció a una mayor incidencia de otras neoplasias en comparación con placebo o con el resto de comparadores activos.

#### *EA graves/muertes*

Se notificaron 15 muertes durante los EC en fase II y III, en pacientes que habían recibido al menos, 1 dosis de tratamiento (3 pacientes recibieron sitagliptina (0,68%); 5 GLAR (0,90%); 3 dulaglutida 0,75 mg (0,17%); 4 dulaglutida 1,5 mg (0,23%). La principal causa de muerte fueron los EA cardiovasculares (fallo cardíaco, fibrilación ventricular, accidente cerebrovascular, shock cardiogénico) no existiendo diferencias significativas entre el grupo dulaglutida y los comparadores. Ninguna de las muertes se relacionó con el uso de dulaglutida.

## DISCUSIÓN

Dulaglutida (Trulicity®) está indicado para el tratamiento en adultos con DM2, para mejorar el control glucémico en monoterapia cuando MET se considera inapropiada por intolerancia o contraindicaciones. También está indicado en combinación con otros antidiabéticos, incluida la insulina, cuando éstos no han conseguido control glucémico adecuado (13).

Para poder posicionar a dulaglutida en el tratamiento actual de la DM2, es necesario considerar su perfil de eficacia y seguridad, sus resultados de morbi-mortalidad y seguridad a largo plazo. También es importante considerar los factores dependientes del paciente como edad, presencia de comorbilidades asociadas, grado de control previo de la enfermedad y la existencia o no de otros tratamientos concomitantes (5).

La práctica clínica actual en el tratamiento de la DM2 habitualmente lleva a añadir fármacos de forma escalonada cuando no es posible el control glucémico con sólo uno de ellos, si bien diferentes guías (ADA, redGDPS) recomiendan el inicio con doble terapia si la HbA1c está 1,5% por encima del objetivo de control. Para aquellos pacientes que no logran alcanzar los objetivos de control metabólico a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en añadir un tercer fármaco o iniciar insulinoterapia. La elección del fármaco a añadir se realizará de manera individualizada, escalonada y teniendo en cuenta las características del paciente y el momento evolutivo de la enfermedad (4-7).

Los ensayos clínicos disponibles hasta el momento evalúan la eficacia de dulaglutida utilizando como variable principal la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada).

Dulaglutida demostró ser no inferior a MET cuando se utilizó en monoterapia, mientras que el estudio de superioridad no demostró una diferencia clínicamente relevante en la reducción de la HbA1c. En los estudios de no inferioridad se consideran relevantes las diferencias en HbA1c de 0,3- 0,4%.

En terapia combinada con MET, dulaglutida demostró ser superior a sitagliptina (inhibidor DPP4). No obstante, debido al diseño del EC, podría tener un sesgo de selección de pacientes favoreciendo la rama de dulaglutida, ya que sólo los pacientes incluidos en los brazos de tratamiento de 1,5 y 0,75 mg/semana, continúan en el estudio accediendo a la fase 2 del mismo.

Así mismo y en relación a la doble terapia combinada con MET, dulaglutida demostró ser no-inferior a liraglutida (GLP-1) a dosis plenas.

En triple terapia en asociación con MET+PIO, ambas dosis de dulaglutida fueron superiores a exenatida diario. Igualmente, y en triple terapia con MET+GLIM, dulaglutida 1,5 mg/semana fue superior a GLAR mientras que dulaglutida 0,75 mg/semana fue no-inferior a GLAR.

En doble terapia combinada con iSGLT2 (o triple terapia con iSGLT2 y con MET), ambas dosis de dulaglutida fueron superiores a placebo en la reducción de HbA1c a las 24 semanas.

En otro ensayo clínico de diseño abierto también comparado con insulina glargina, en pacientes en tratamiento con insulina lispro ± MET, dulaglutida demostró ser superior estadísticamente a insulina glargina en la disminución de la HbA1c, aunque estas diferencias fueron modestas desde el punto de vista clínico. Además, se consideró en este ensayo clínico que la asociación de dulaglutida con insulina lispro prandial no forma parte de una práctica clínica habitual en nuestro medio, ya que en el control de la glucemia se establece la introducción, en primer lugar, de insulina basal.

En relación con el uso combinado con insulina basal con/sin MET (AWARD-9), la asociación de dulaglutida+insulina glargina resultó

en descensos de la HbA1c (entorno -1,44%), del peso corporal (-1,9Kg), proporción de pacientes que alcanzaron su objetivo de HbA1c (más del 50%). Alcanzando la significación estadística y considerados de relevancia clínica.

Un efecto asociado al mecanismo de acción de los GLP-1 es la reducción de peso, sin embargo, este efecto es menos patente con la dosis de 0,75 mg/semana. La dosis de 1,5 mg/semana mostró reducción en el peso corporal en relación al dato basal en comparación con insulina glargina y sitagliptina. No se encontraron diferencias en monoterapia respecto a metformina, ni en terapia combinada frente a exenatida diario. Por otro lado, liraglutida a dosis plenas consiguió mayores reducciones de peso que dulaglutida.

Con respecto a los eventos cardiovasculares a medio-largo plazo, se dispone de un ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo (REWIND), en el que se demostró la superioridad de dulaglutida frente a placebo en términos de eventos cardiovasculares mayores (MACE) [HR=0,88 (IC95% 0,79-0,99); p=0,026].

Los efectos fueron consistentes para cada monocomponente de la variable compuesta MACE, si bien no se alcanzó la significación estadística para todos ellos. En este sentido, fue el ictus no mortal el que contribuyó de forma estadísticamente significativa al efecto favorable de dulaglutida [HR=0,76 (IC95% 0,61-0,95)] y no hubo diferencias estadísticamente significativas en muerte cardiovascular o infarto no mortal [HR=0,91 (IC95% 0,78-1,06) y [HR=0,96 (IC95% 0,79-1,16)], respectivamente.

Los estudios de resultados cardiovasculares son requeridos por las agencias reguladoras y planteados con un objetivo de seguridad, aunque también, una vez demostrada la no inferioridad frente a placebo en las variables CV, pueden tener interés para determinar el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, pues se considera que tanto el control glucémico como los resultados clínicos -como puede ser la morbimortalidad cardiovascular-, son parte integral del tratamiento de DM2.

Los eventos cardiovasculares también se han estudiado para otros agonistas GLP-1. La seguridad cardiovascular de liraglutida fue evaluada en el estudio LEADER que incluyó 9.340 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida (81% de los pacientes) o factores de riesgo CV (19% de los pacientes), tras 3,8 años de seguimiento. La razón de riesgos (HR) para la variable primaria MACE fue de 0,87 (IC 95% 0,78; 0,97) comparado con placebo. Este resultado demostró la no inferioridad (p<0,001) y la superioridad estadística (p=0,01) de liraglutida frente a placebo (22). El estudio SUSTAIN 6, en el cual se evaluó la seguridad cardiovascular de semaglutida frente a placebo, incluyó 3.297 pacientes con DM2, enfermedad cardiovascular establecida, IC o ERC con al menos un FRCV y un seguimiento medio de 2 años. Este estudio demostró la no inferioridad frente a placebo en la variable MACE (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal), con una razón de riesgos de 0,74 (IC95% 0,58; 0,95) p<0,001 para no inferioridad), aunque el diseño del estudio no permitió concluir la superioridad. Los resultados no indicaron que SEMA tuviera un efecto beneficioso o negativo sobre la muerte cardiovascular o no cardiovascular (23).

Otros efectos asociados a su mecanismo de acción son los gastrointestinales; debido al retraso en el vaciamiento gástrico son frecuentes las náuseas y vómitos, que aunque son transitorios son las principales causas de abandono del tratamiento. Durante el desarrollo de dulaglutida se han comunicado dos casos de carcinoma de páncreas, los efectos sobre las células pancreáticas a largo plazo se desconocen, por lo que se ha incluido como un riesgo potencial de clase en los planes de gestión de riesgos.

A lo largo del desarrollo clínico se detectaron 15 neoplasias de tiroides sin observarse diferencias entre los grupos que recibieron

dulaglutida, placebo u otros comparadores. Sin embargo, se detectaron tres casos de carcinoma de tiroides entre los pacientes que recibieron dulaglutida, sin poder establecerse una relación causal directa por la limitada exposición al fármaco cuando éstos fueron diagnosticados. Estos efectos han sido detectados en otros GLP-1, al menos en roedores, sin saber la relevancia de estos hallazgos en humanos.

En general, se observaron más episodios de hipoglucemia grave de los esperados para los GLP-1, alcanzando una mayor frecuencia cuando dulaglutida se combinó con SU o insulina, por lo que es recomendable disminuir la dosis de éstas cuando se dan en combinación con dulaglutida.

Cabe destacar que la vía de administración subcutánea de dulaglutida puede suponer una limitación a la hora de elegir la combinación más adecuada para cada paciente, sin embargo, su frecuencia de administración semanal puede ser una ventaja.

No se han llevado a cabo estudios comparativos frente a SU, tiazolidindionas, ni inhibidores SGLT-2.

#### Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal crónica de moderada a grave, el estudio AWARD-7 demostró que dulaglutida -tanto para la dosis de 1,5 mg como para la de 0,75 mg semanal- era no inferior a insulina glargina en la reducción de HbA1c a las 26 semanas, manteniéndose el efecto hasta las 52 semanas.

#### Tratamiento en monoterapia

Actualmente la MET sigue siendo el primer escalón en el tratamiento cuando las medidas dietéticas acompañadas de ejercicio no logran un control glucémico adecuado (16-18). MET ha demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad de la DM2 y sus complicaciones a largo plazo; debido a su mecanismo de acción el riesgo de hipoglucemia es mínimo; no produce un aumento de peso y mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular.

Si bien dulaglutida se ha estudiado en monoterapia frente a MET, no ha mostrado resultados considerados de relevancia clínica en la superioridad frente a ésta. Dulaglutida no se ha comparado en monoterapia con antidiabéticos orales. Comenzar la monoterapia con un fármaco inyectado no sería la primera opción de tratamiento en pacientes en los no está indicado o en los que no es apropiado el uso de MET. La indicación en monoterapia no está financiada en la actualidad.

#### Tratamiento combinado

Los estudios clínicos realizados con dulaglutida han evaluado la eficacia en la reducción de HbA1c en relación al valor basal. Desde el punto de vista de la eficacia, dulaglutida ha demostrado ser no-inferior a liraglutida a dosis plenas (en asociación con MET) y superior a sitagliptina (en asociación con MET) y a exenatida (en combinación con MET+PIO). Dulaglutida 1,5 mg demostró también la superioridad frente a insulina basal GLAR (en asociación con MET+SU).

#### *Tratamiento combinado doble con MET*

Se trata de un segundo escalón terapéutico para pacientes que no logran un control aceptable según recomendaciones clínicas con la monoterapia, o para aquellos que, tras un periodo de buen control, presentan un empeoramiento. En general se recomienda combinar dos fármacos, MET junto con otro con mecanismo de acción diferente y complementario, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada fármaco por separado, ya que, si son similares, al combinarlos pueden potenciarse las reacciones adversas comunes a ambos. Aunque el abanico de posibilidades a añadir a MET es amplio, parece razonable añadir SU a MET, como primera opción en aquellos pacientes con una

HbA1c entre 6,5-8,5% por la amplia experiencia de uso y su coste reducido (16-18).

Dulaglutida puede considerarse una alternativa a SU, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de éstas en pacientes diabéticos en los que la dieta, el ejercicio y MET no sean suficientes para conseguir un adecuado control glucémico. La combinación MET + dulaglutida podría aportar como ventaja en relación a MET + SU un menor riesgo de hipoglucemia y podría ser una alternativa a IDPP4 en aquellos pacientes que precisen una disminución del peso.

#### *Tratamiento combinado doble con iSGLT2*

El estudio AWARD-10 evaluó el tratamiento combinado doble/triple con iSGLT2 ± MET, si bien la mayor parte de los pacientes (96%) recibían la triple terapia.

En cuanto al tratamiento combinado doble con iSGLT2, no se han llevado a cabo estudios que comparen ésta doble terapia frente a otras, por lo que sería de elección una doble terapia que incluyera MET.

#### *Tratamiento combinado triple*

En combinación con MET + SU, como una alternativa más a otros antidiabéticos orales, cuando éstos no se consideren adecuados, pudiendo suponer una alternativa a PIO y a IDPP4 como tercer fármaco en pacientes en los que el aumento de peso no sea recomendable o no sean candidatos a insulinización.

Con respecto a la comparación con insulina glargina en pacientes con tratamiento de base con MET + SU, dulaglutida demostró ser superior a dosis de 1,5 mg semanal. En combinación con iSGLT2 + MET, sería una opción cuando se considere adecuado usar un aGLP1 (dulaglutida), y exista contraindicación o intolerancia al SU.

La administración una vez a la semana supone una comodidad posológica, y en la actualidad existen otros análogos de GLP-1 comercializados de administración semanal.

Su perfil de seguridad a largo plazo comparte los riesgos potenciales de los análogos GLP-1. Los efectos adversos más frecuentes fueron los relacionados con su acción farmacológica (aumento de la motilidad intestinal) y su forma de administración (reacciones en el sitio de inyección). En relación a las hipoglucemias, los datos sugieren una mayor incidencia cuando se administra en combinación con SU o insulina, si bien esto último es esperable (10).

## CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado, dulaglutida, puede considerarse una opción de tratamiento en las siguientes situaciones:

Monoterapia (indicación no financiada): con los datos disponibles, dulaglutida no supone una alternativa en monoterapia.

Tratamiento combinado doble con MET: en los casos en los que se considere apropiado el uso de un aGLP-1 añadido a MET, y siempre y cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de MET +SU, en pacientes diabéticos en los que la dieta, ejercicio y MET no sean suficientes para conseguir un adecuado control glucémico. DULA+MET representa una alternativa de tratamiento a otros aGLP-1 de la misma manera que podrían ser alternativas las combinaciones dobles de MET +ADO o insulina.

Tratamiento combinado triple: en combinación con MET + SU, como una alternativa más a otros antidiabéticos orales o insulina. En combinación con MET y otro antidiabético cuando se considere adecuado usar dulaglutida y cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de SU.

Dulaglutida dispone de un ensayo clínico de resultados cardiovasculares de más de cinco años de duración que mostró que dulaglutida no aumenta el riesgo de eventos CV y reduce la variable combinada MACE en pacientes con y sin enfermedad CV, siendo el

ictus no mortal el que contribuyó de forma estadísticamente significativa al efecto favorable de dulaglutida. No hubo diferencias estadísticamente significativas en muerte cardiovascular o infarto no mortal.

Del resto de aGLP1, todos han mostrado no inferioridad en eventos CV frente a placebo, y liraglutida también ha demostrado superioridad frente a placebo en la variable combinada MACE.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Dulaglutida ha sido financiado en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en terapia combinada con otros antidiabéticos (no en monoterapia), exclusivamente para obesos con un índice de masa corporal mayor o igual de 30Kg/m2.*

*La elección entre dulaglutida y otros GLP-1 se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011; 55 (1): 88-93.
2. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>. (Consultado abril 2018).
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/). (Consultado marzo 2018).
4. Menéndez Torre *et al.* Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (Documento de consenso de la Sociedad Española Diabetes). *Av Diabetol.* 2010;26: 331-8.
5. Davies *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online October 4, 2018. <https://doi.org/10.2337/doi18-0033>
6. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. International Diabetes Federation. 2017. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/guidelines.html>. (Consultado abril 2018).
7. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Clinical Diabetes.* 2020; 43: Supplement 1.
8. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.
9. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication n° 154). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>. (Consultado abril 2018).
10. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85->



[pkGPC01/es/contenidos/informacion/gpc\\_diabetes/es\\_present/version\\_es\\_previas.html](http://pkGPC01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/version_es_previas.html). (Consultado abril 2018).

11. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 18;4.

12. Azoulay L, Suissa S. Sulphonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40:706-714.

13. Ficha técnica autorizada de Trulicity. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/002825/WC500179470.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf)

14. EPAR de Trulicity. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Public\\_assessment\\_report/human/002825/WC500179473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf)

15. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. [Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial \(AWARD-3\)](#). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2168-76.

16. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. [Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial \(AWARD-5\)](#). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2149-58.

17. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. [Once-weekly versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes \(AWARD-6\): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial](#). *Lancet*. 2014 Oct 11;384 (9951):1349-57.

18. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. [Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial \(AWARD-1\)](#).

19. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):370-381.

20. Trulicity-H-C-2825\_II-0040:EPAR-Assessment report-Variation. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-ii-0040-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-ii-0040-epar-assessment-report-variation_en.pdf). (Consultado febrero 2020).

21. Gerstein H. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121-30.

22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. 2016. *N Eng J Med* 375;4: (311-322).

23. Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/004174/WC500244163.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf). (Consultado abril 2018).

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Servicio Aragonés de Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Federación de Española de Diabetes, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.